

高迁移率族蛋白 1 与心力衰竭

刘芳 蒋庆庆 戴朝晖

【摘要】 高迁移率族蛋白 1(HMGB1)在机体受到病原体刺激、组织损伤后,经主动分泌及被动释放而迁移至细胞外,诱导各种相关炎症反应发生。研究证明 HMGB1 与心力衰竭的发病、病情进展和预后相关,在疾病进展中起到双向调控作用。

【关键词】 高迁移率族蛋白 1;心力衰竭;双向调控

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.06.008

高迁移率族蛋白(HMG)广泛存在于哺乳动物细胞中,是一种高度保守的核蛋白。在 20 世纪 60 年代, HMG 于小牛胸腺中被发现,后从牛胸腺中提取、鉴定,因其在聚丙烯酰胺凝胶中的高迁移力而命名为 HMG。根据 HMG 的结构特性, HMG 又分为 3 种亚型,分别为 HMGA、HMGB 和 HMGN。HMGB 包括 HMGB1、HMGB2、HMGB3,其中 HMGB1 主要存在于哺乳动物的肝、脑等组织中。大量研究证实, HMGB1 与心力衰竭的发生发展以及预后相关。

1 HMGB1 的结构

HMGB1 基因在不同物种之间高度保守,位于 13q12 染色体,包括 5 个外显子和 4 个内含子。HMGB1 含有 3 个结构域,分别为:(1)N 末端的 A-box,由 3 个 α 螺旋构成,具有识别和结合 DNA、与 DNA 结合蛋白精确组装、调控 DNA 修复和重组、调控基因转录等功能^[1-2],并且可以竞争性抑制 B-box 的致炎功能。(2)B-box,亦由 3 个 α 螺旋构成,位于 A-box 与 C-tail 之间,主要诱导炎症反应,已证实 B-box DNA 结合域的前 20 个氨基酸残基是细胞因子与 HMGB1 的相互作用区域^[3]。A-box 和 B-box 均带有正电荷,构成了非特异性 DNA 结合区域。(3)C 末端的 C-tail,由 30 个重复的天冬氨酸和谷氨酸残基组成,带有强负电性,通过调节 HMGB1 与 DNA 之间的亲和力,参与基因转录和染色体解旋,保护 A-box 和 B-box 从细胞核内释放和转移到

细胞核外。此外, HMGB1 序列中存在 1 个与 A-box 和 B-box 结构同源的 DNA 结合单元,称为 HMG 盒,它可提供特异性和非特异性 DNA 结合位点,识别和结合变形 DNA^[4]。

2 HMGB1 的功能

在 HMG 蛋白亚型中,有关 HMGB1 的研究最为广泛深入。HMGB1 作为一种核因子,可以直接与染色质或 DNA 结合以调节基因转录,同时具有多种复杂的生物学功能^[5]。HMGB1 不仅能感知、调节细胞应激反应,充当 DNA 伴侣、自噬因子、细胞保护剂等多种角色,在细胞凋亡以及细胞外损伤中也有重要作用。在细胞核内, HMGB1 调节各种转录因子的相互作用以稳定核小体,还可通过 C-tail 与 DNA 特定结构结合在复制、转录、翻译等过程中起到相应作用。在细胞外, HMGB1 作为炎症介质,具有类似细胞因子的功能。HMGB1 通过主动分泌和坏死细胞的被动释放,主要经过两个途径发挥生物学效应,即晚期糖基化终末产物受体(RAGE)信号通路和 Toll 样受体 2/4 信号通路^[6]。HMGB1 主要发挥致炎作用,同时也参与血管的无菌性炎症反应、坏死性凋亡、肿瘤的发生发展,诱导免疫耐受,还能通过调节血小板影响凝血功能,促进神经细胞的生长^[7-8]。

3 HMGB1 与心力衰竭的发病机制

心力衰竭是心血管疾病发展的终末阶段,炎症因子在心力衰竭的发病过程中起着极为重要作用。多种炎症因子刺激心肌,致心肌早期代偿性肥大,诱导细胞凋亡和心肌纤维化,导致心肌弹性和顺应性下降,造成不可逆性心肌重构,最终引起心力衰竭。大量研究证实, HMGB1 诱导的炎症反应,在心

心肌梗死、冠状动脉粥样硬化等心血管疾病的发展过程中同样起重要作用。

Wang 等^[9]研究发现,心力衰竭患者血清 HMGB1 水平明显高于正常人,提示 HMGB1 与心力衰竭的发展相关。Volz 等^[10]研究发现,心力衰竭患者血清 HMGB1 水平明显升高,且 HMGB1 水平与心力衰竭的发病程度呈负相关,提示 HMGB1 可能是心血管疾病终末期的影响因素。武芬芬等^[11]研究发现,急性心肌梗死后心力衰竭组和陈旧性心肌梗死后心力衰竭组的 HMGB1 水平明显高于急性心肌梗死心功能正常组及冠状动脉造影正常组。在急性心肌梗死心力衰竭组及陈旧性心肌梗死后心力衰竭组均发现 HMGB1 与 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子呈正相关,提示 HMGB1 的升高是引发心力衰竭的高危因素。柴熙晨等^[12]通过对 351 例慢性心力衰竭患者(LVEF $\leq 45\%$)长期随访研究证实, HMGB1 可以作为诊断心力衰竭的指标。然而,究竟是 HMGB1 的升高加重了心力衰竭的进展,还是心力衰竭的发生发展导致了 HMGB1 的升高,两者的关系尚需研究。

4 HMGB1 在心力衰竭中的双向调控作用

Rauci 等^[13]根据特定的实验模型进行核亚细胞定位,探讨 HMGB1 在心脏损伤后的作用,发现高水平的核 HMGB1 可以防止病理性心肌重构,而低水平的核 HMGB1 促进心力衰竭进展。张慧等^[14]研究发现, HMGB1 对机体的抗炎作用主要取决于其血清水平。适量的 HMGB1 可以限制炎症反应对组织器官的损害,高水平 HMGB1 可以促进炎症反应进展。在心力衰竭早期,坏死细胞被动释放 HMGB1,启动早期炎症应答,及时修复受损组织器官;随后单核-巨噬细胞系统启动晚期应答,刺激组织器官内细胞主动分泌 HMGB1 并释放到细胞外,进一步激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号。HMGB1 主要通过 RAGE 的高亲和力而发挥致炎作用,还通过细胞信号转导途径参与全身炎症反应、脓毒血症、肿瘤转移浸润以及心力衰竭等疾病的发生发展^[15]。Yang 等^[16]研究发现, HMGB1 在核结合态和胞质溶解态之间的快速转化是其发挥致炎效应的基础。

4.1 正性调控作用

血清中 HMGB1 水平升高可减少心肌纤维化和心肌肥大的发生,增加血管生成,减轻炎症反应,

并能改善慢性心力衰竭以及心肌梗死后整体心功能。Funayama 等^[17]通过免疫组织化学分析比较人类活检样本,显示衰竭心脏中核 HMGB1 的表达低于正常心脏。在新生大鼠中,衰竭心脏的核 HMGB1 被乙酰化并被转移至细胞质。对心脏特异性过表达 HMGB1 的转基因小鼠(HMGB1-Tg)和野生型(WT)小鼠行主动动脉弓缩窄术(TAC),发现 HMGB1-Tg 小鼠在行 TAC 后,心肌肥厚明显减轻,心功能恢复,且存活率高于 WT 小鼠,提示维持细胞核中 HMGB1 表达可以促进血管生成,抑制压力负荷引起的 DNA 损伤和心肌肥厚,从而起到保护心脏的作用。研究证实,核 HMGB1 的心脏保护作用主要是通过抑制毛细血管扩张性共济失调症突变蛋白抗原(ATM)活化,减轻血管紧张素 II(Ang II)诱导的病理性心脏重构^[18]。还有文献报道 HMGB1 可通过雷帕霉素靶蛋白复合物 1(TORC1)途径调节心肌梗死后小鼠血清中的细胞凋亡和自噬^[19-21]。有研究将外源性 HMGB1 注射到心力衰竭大鼠体内,树突细胞和 CD45⁺ 炎症细胞的聚集受到抑制^[22],炎症反应减轻,提示 HMGB1 在心力衰竭早期起到了促进心肌再生、改善心功能的正性调控作用。Limana 等^[23]推测 HMGB1 可能通过上调心肌梗死后 dishevelled-1 因子水平,调整 β -catenin 因子水平,激活 Wnt 通路,从而对心功能起到正性调控作用。Kaneko 等^[24]对心力衰竭患者中骨髓单核细胞(DMC)进行研究,发现 DMC 移植可调节心力衰竭患者的先天性免疫功能,从而恢复受损心肌,而细胞外的 HMGB1 对 DMC 具有正向促进作用。Kohno 等^[25]发现在心肌梗死大鼠模型中阻断 HMGB1 可加速左室重构,使心功能快速恶化,从侧面证实了 HMGB1 的正性调控作用。Oozawa 等^[26]的研究同样证明了全身性应用 HMGB1 阻滞剂可加重心脏损伤。Takahashi 等^[22]在大鼠心肌梗死后心力衰竭的慢性期注射 HMGB1,发现梗死灶周围的炎症细胞迅速减少,28 d 后大鼠的左室射血分数明显增加,再次证明了 HMGB1 对梗死后心力衰竭具有正性调控作用。

4.2 负性调控作用

临床研究表明, HMGB1 在心力衰竭患者血清中表达,在重度心力衰竭[美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 III-IV 级]中明显升高,提示 HMGB1 参与心力衰竭的整个过程。Andrassy 等^[27]研究发现, HMGB1 在心肌缺血再灌注损伤的

早期阶段可激活、增强炎症反应,使心功能恶化,导致心肌重构。有学者认为 HMGB1 是心力衰竭早期的主要炎症因子,NT-proBNP 是心力衰竭晚期的主要炎症因子^[28],但此结论尚不完全明确,需进一步验证。王丹等^[29]对急性心肌梗死行经皮冠状动脉介入术(PCI)患者的 HMGB1、脑钠肽(BNP)、左室收缩期压(LVPS)、左室射血分数(LVEF)等指标进行检测,发现患者在 PCI 术后发生左室心肌重构,继而出现心肌收缩力下降,发生心力衰竭。严重的损伤(如急性肺损伤、脓毒症、失血性休克等)以及炎症反应均可使心肌细胞主动分泌 HMGB1 到细胞外发挥致炎作用,加重心肌损伤,降低心功能,形成恶性循环。Tzeng 等^[30]将离体的心肌细胞暴露在浓度为 100 ng/mL 的 HMGB1 溶液中,5 min 后肌原纤维收缩力下降约 70%,其机制为 HMGB1 阻断了 L 型钙离子通道,减少了细胞膜钙离子内流,心肌收缩力下降;使用抗 RAGE 和抗 Toll 样受体 4(TLR4)的抗体可减弱负性收缩效应,提示 HMGB1 存在对心肌的负性调控作用,且可能是通过 RAGE 和 TLR4 两条信号通路诱发、加重心力衰竭。Volz 等^[10]认为 HMGB1 可以分别作为心力衰竭患者心脏移植和死亡终点的独立预测因子。

5 HMGB1 与心力衰竭的预后

Ishii 等^[31]对慢性重症心力衰竭患者进行随访,发现 HMGB1 升高组患者发生心血管不良事件的比例明显高于 HMGB1 正常组,说明 HMGB1 可能是心力衰竭预后的影响因素。Liu 等^[32]研究发现,慢性心力衰竭患者 HMGB1 水平升高,且随着 HMGB1 水平的升高,NT-proBNP 水平升高,心脏射血分数降低,心血管不良事件的发生率增加,表明 HMGB1 与慢性心力衰竭的不良预后有一定的相关性。李霞等^[33]追踪 96 例急性心力衰竭患者 1 年内心血管不良事件的发生情况,并比较了 HMGB1、NT-proBNP 等指标水平,发现发生终点不良事件的急性心力衰竭患者 HMGB1 水平明显高于未发生终点不良事件患者,进一步证实 HMGB1 可能对急性心力衰竭预后有一定预测作用。临床试验结果提示,HMGB1 水平越高,心力衰竭患者的预后可能越差,甚至死亡^[34]。Marsh 等^[35]指出,HMGB1 可以成为心力衰竭患者危险分层、预后评估的生物学指标。

6 展望

HMGB1 在心力衰竭进展中起重要作用,提示 HMGB1 或许可作为一种早期诊断心力衰竭或判断

心力衰竭严重程度的血清标志物,成为预防、治疗心力衰竭的新靶点。HMGB1 在炎症反应中的作用呈时间依赖性,并且与其血清浓度相关。HMGB1 与心力衰竭的相关性以及调控机制还需要更加深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Churchill M, Klass J, Zoetewey DL. Structural analysis of HMGB1-DNA complexes reveals influence of intercalation on sequence selectivity and DNA bending[J]. J Mol Biol, 2010, 403(1):88-102.
- [2] Joshi SR, Sarpong YC, Peterson RC, et al. Nucleosome dynamics: HMGB1 relaxes canonical nucleosome structure to facilitate estrogen receptor binding[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(20):10161-10171.
- [3] Lee SA, Kwak MS, Kim S, et al. The role of high mobility group box 1 in innate immunity[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(5):1165-1176.
- [4] Merkle T, Grasser KD. Unexpected mobility of plant chromatin-associated HMGB proteins [J]. Plant Signal Behav, 2011, 6(6):878-880.
- [5] Mandke P, Vasquez KM. Interactions of high mobility group box protein 1 (HMGB1) with nucleic acids: implications in DNA repair and immune responses [J]. DNA Repair (Amst), 2019, 83:102701.
- [6] 于鹏,姜红. 高迁移率族蛋白 1 与心血管疾病关系概述[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2013, 13(2):509-512.
- [7] Kang R, Chen R, Zhang Q, et al. HMGB1 in health and disease[J]. Mol Aspects Med, 2014, 40:1-116.
- [8] Qu L, Chen C, Chen YY, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) and autophagy in acute lung injury (ALI): a review[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:1828-1837.
- [9] Wang LJ, Lu L, Zhang FR, et al. Increased serum high-mobility group box-1 and cleaved receptor for advanced glycation endproducts levels and decreased endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels in diabetic and non-diabetic patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(4):440-449.
- [10] Volz HC, Laohachewin D, Schellberg D, et al. HMGB1 is an independent predictor of death and heart transplantation in heart failure[J]. Clin Res Cardiol, 2012, 101(6):427-435.
- [11] 武芬芬,傅晓敏,何昆仑. 高迁移率族蛋白 B1 及内脂素在心肌梗死中的临床意义[J]. 河北医药, 2015, 37(17):2589-2592.
- [12] 柴熙晨,王玲洁,苏倩,等. 血清中高迁移率族蛋白 B1 水平与慢性心力衰竭患者预后的关系[J]. 内科理论与实践, 2012, 7(5):366-369.
- [13] Raucci A, Capogrossi MC. Nuclear Hmgb1: the fix for the failing heart [J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(2):248-250.
- [14] 张慧,郝爱旗. 慢性心力衰竭患者体内 HMGB1 与 sRAGE 水平变化[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(88):

- 68-69.
- [15] 丁华胜, 杨俊. 高迁移率族蛋白 B1 在心血管系统疾病中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(4):244-246.
- [16] Yang H, Wang H, Gzura CJ, et al. The cytokine activity of HMGB1[J]. J Leukoc Biol, 2005, 78(1):1-8.
- [17] Funayama A, Shishido T, Netsu S, et al. Cardiac nuclear high mobility group box 1 prevents the development of cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(4):657-664.
- [18] Takahashi T, Shishido T, Kinoshita D, et al. Cardiac nuclear high-mobility group box 1 ameliorates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting DNA damage response[J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(2):234-247.
- [19] Ouyang F, Huang H, Zhang M, et al. HMGB1 induces apoptosis and EMT in association with increased autophagy following H/R injury in cardiomyocytes[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(3):679-689.
- [20] Zhang L, Liu M, Jiang H, et al. Extracellular high-mobility group box 1 mediates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(3):459-470.
- [21] Foglio E, Puddighinu G, Germani A, et al. HMGB1 inhibits apoptosis following MI and induces autophagy via mTORC1 inhibition[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(5):1135-1143.
- [22] Takahashi K, Fukushima S, Yamahara K, et al. Modulated inflammation by injection of high-mobility group box 1 recovers post-infarction chronically failing heart [J]. Circulation, 2008, 118(14 Suppl):S106-S114.
- [23] Limana F, Germani A, Zacheo A, et al. Exogenous high-mobility group box 1 protein induces myocardial regeneration after infarction via enhanced cardiac C-kit⁺ cell proliferation and differentiation[J]. Circ Res, 2005, 97(8):e73-e83.
- [24] Kaneko M, Shintani Y, Narita T, et al. Extracellular high mobility group box 1 plays a role in the effect of bone marrow mononuclear cell transplantation for heart failure[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e76908.
- [25] Kohno T, Anzai T, Naito K, et al. Role of high-mobility group box 1 protein in post-infarction healing process and left ventricular remodeling[J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(3):565-573.
- [26] Oozawa S, Mori S, Kanke T, et al. Effects of HMGB1 on ischemia-reperfusion injury in the rat heart[J]. Circ J, 2008, 72(7):1178-1184.
- [27] Andrassy M, Volz HC, Igwe JC, et al. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart [J]. Circulation, 2008, 117(25):3216-3226.
- [28] 张庆成, 张向峰, 毕春辉, 等. HMGB1 和 pro-BNP 在心力衰竭进展期中的动态变化[J]. 中国医药科学, 2017, 7(1):188-190.
- [29] 王丹. 冠心病 PCI 术患者 HMGB1、BNP 水平变化及与发生心力衰竭的关系[J]. 河北医药, 2019, 41(2):199-202.
- [30] Tzeng HP, Fan J, Vallejo JG, et al. Negative inotropic effects of high-mobility group box 1 protein in isolated contracting cardiac myocytes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(3):H1490-H1496.
- [31] Ishii J, Cui W, Kitagawa F, et al. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure[J]. Clin Chem, 2003, 49(12):2020-2026.
- [32] Liu T, Zhang DY, Zhou YH, et al. Increased serum HMGB1 level may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2015, 184:318-320.
- [33] 李霞, 张维龙. HMGB1 对老年急性心力衰竭患者预后的评估价值[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(8):180-183.
- [34] Dong LY, Chen F, Xu M, et al. Quercetin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via downregulation of the HMGB1-TLR4-NF- κ B signaling pathway [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(5):1273-1283.
- [35] Marsh AM, Nguyen AH, Parker TM, et al. Clinical use of high mobility group box 1 and the receptor for advanced glycation end products in the prognosis and risk stratification of heart failure: a literature review [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2017, 95(3):253-259.

(收稿:2020-03-12 修回:2020-08-23)

(本文编辑:胡晓静)